

Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante

Evaluación de perfusión
ex vivo de pulmones para
el trasplante

*Efficacy and safety of ex vivo
perfusion to assess and prepare
lungs for transplantations.
Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante

Evaluación de perfusión
ex vivo de pulmones para
el trasplante

*Efficacy and safety of ex vivo
perfusion to assess and prepare
lungs for transplantations.*

Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Maesa Márquez, José María

Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante / José María Maesa Márquez, Patricia Moreno Martínez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2025.

76 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Trasplante de Órganos 2. Pulmón 3. Perfusión 4. Preservación de pulmones
I. Moreno Martínez, Patricia II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro Juan Antonio
IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: José María Maesa-Márquez, Patricia Moreno-Martínez,
María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de abril de 2024

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, 5. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 1210-2025

NIPO: 133-25-099-3

DOI: <http://doi.org/10.52766/AYKO7327>



Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante © 2025 bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
José María Maesa Márquez

Cita sugerida:

Maesa-Márquez JM, Moreno-Martínez P, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2025.

Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante

Evaluación de perfusión
ex vivo de pulmones para
el trasplante

*Efficacy and safety of ex vivo
perfusion to assess and prepare
lungs for transplantations.*

Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, José María Maesa Márquez y Patricia Moreno Martínez.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y José María Maesa Márquez.
- Obtención de los datos: José María Maesa Márquez y Patricia Moreno Martínez.
- Análisis y presentación de los resultados: José María Maesa Márquez y Patricia Moreno Martínez.
- Elaboración del manuscrito: José María Maesa Márquez y Patricia Moreno Martínez.
- Revisión final del documento: José María Maesa Márquez, Patricia Moreno Martínez, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. Antonio Álvarez Kindelán, jefe de la UGC de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

| | |
|---|----|
| Índice de tablas y figuras | 13 |
| Listado de abreviaturas | 15 |
| Resumen estructurado | 17 |
| Executive summary | 19 |
| Justificación | 21 |
| Introducción | 23 |
| Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología | 23 |
| Descripción de la tecnología | 26 |
| Objetivo | 31 |
| Metodología | 33 |
| 1. Tipo de estudio..... | 33 |
| 2. Búsqueda | 33 |
| 3. Criterios de selección de los artículos recuperados..... | 33 |
| 4. Extracción de los datos | 34 |
| 5. Evaluación de la calidad metodológica | 34 |
| Resultado | 35 |
| Resultado de la búsqueda..... | 35 |
| Descripción de los estudios y la población..... | 35 |
| Descripción de la calidad de los estudios | 38 |
| Principales resultados efectividad | 38 |
| Aspectos económicos..... | 45 |
| Estudios en marcha..... | 47 |
| Discusión..... | 49 |
| Limitaciones y validez de los resultados | 49 |
| Limitaciones del informe | 51 |
| Lagunas del conocimiento | 51 |

| | |
|--|----|
| Conclusiones..... | 53 |
| Referencias..... | 55 |
| Anexos 59 | |
| Anexo1. Estrategias de búsqueda..... | 59 |
| Anexo 2. Diagrama de flujo | 70 |
| Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo | 71 |
| Anexo 4. Análisis de calidad de los estudios incluidos | 72 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Criterios de Maastricht para clasificar donantes | 24 |
| Tabla 2. Diferencias entre la preservación estática hipotérmica y las máquinas de perfusión <i>ex vivo</i> | 25 |
| Tabla 3. Principales dispositivos disponibles en el mercado | 30 |
| Tabla 4. Protocolos usados en la perfusión <i>ex vivo</i> de pulmones | 30 |
| Tabla 5. Características de los estudios incluidos | 37 |
| Tabla 6. Características de la población donante | 41 |
| Tabla 7. Características de la población receptora | 42 |
| Tabla 8. Principales resultados | 43 |
| Tabla 9. Estudios excluidos a texto completo y motivos de exclusión | 71 |

Listado de abreviaturas

AAT: alfa-1-antitripsina.

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality.*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

CE: Comunidad Europea.

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination.*

DCE: donantes con criterios expandidos.

DA: donantes en asistolia.

DAC: donantes en asistolia controlada.

DME: donantes de muerte encefálica.

DPI: disfunción primaria del injerto.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ETS: evaluación de tecnologías sanitarias.

FDA: *Food and Drugs Administration.*

FEV1: volumen expirado máximo en el primer segundo de espiración forzada.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

FQ: fibrosis quística.

Hct: hematocrito

HIS: *Healthcare Improvement Scotland.*

HIQA: *Health Information and Quality Authority.*

HR: *hazard ratio.*

INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnología.

IC: intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal.
KM: curvas de Kaplan-Meier.
kPa: kilopascales.
LES: lupus eritematoso sistémico.
mmHg: milímetros de mercurio.
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.
MPEV: máquina de perfusión *ex vivo*.
OR: *odds ratio*.
PEEP: presión de final de expiración positiva.
PEH: preservación estática hipotérmica.
P/F: ratio entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.
pmp: por millón de población.
RBC: glóbulos rojos.
RCP: reanimación cardiopulmonar.
RR: riesgo relativo.
RS: revisión sistemática.
S: supervivencia.
UCI: unidad de cuidados intensivos.
VT: volumen tidal.

Resumen estructurado

Título: Eficacia y seguridad de la perfusión *ex vivo* de pulmones como evaluación y acondicionamiento para el trasplante.

Autores: José María Maesa Márquez, Patricia Moreno Martínez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introducción

Las máquinas de perfusión *ex vivo* (MPEV) son dispositivos extracorpóreos diseñados para optimizar la preservación y recuperación de pulmones destinados a trasplante y disminuir el daño por reperfusión que se produce como consecuencia del empleo de la preservación estática hipotérmica (PEH). Su uso se plantea para poder aumentar el número de órganos disponibles para trasplante incorporando aquellos considerados subóptimos.

Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad y la seguridad de las máquinas de perfusión *ex vivo* en el trasplante de pulmón.

Método

Revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios primarios. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta junio de 2024 (con lenguaje libre y controlado): Medline (Ovid), Embase (*Evidence Based Medicine*), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), Cochrane Library (*Cochrane Review Database*) y WOS (*Web of Science*). También se exploraron CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), HIS (Healthcare Improvement Scotland), HIQA (*Health Information and Quality Authority*) y las pertenecientes a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante la herramienta ROBINS-I para estudios no aleatorizados.

Resultados

De un total de 1096 referencias, se incluyeron 6 estudios observacionales que estudiaban retrospectivamente el impacto de la incorporación de MPEV en los protocolos de trasplante pulmonar. El diseño observacional retrospectivo y la presencia de variables confusoras como la utilización de MPEV sólo en casos en los que las características de los pulmones eran peores, añade importantes riesgos de sesgo en todos los trabajos incluidos. No se hallaron diferencias significativas en disfunción primaria del injerto, ni en la supervivencia, a corto, medio o largo plazo, entre los pulmones tratados con MPEV (aquellos con peores condiciones, procedentes de donantes en asistolia) y los del grupo de PEH.

Conclusiones

Con respecto a la PEH, la utilización de MPEV permite disponer de pulmones para trasplante con peores características funcionales o procedentes de donantes en asistolia sin aumentar el riesgo de disfunción primaria del injerto ni empeorar la supervivencia.

Debido a las limitaciones metodológicas y de diseño de los estudios incluidos no se puede concluir que la utilización de MPEV mejore o empeore la efectividad ni la seguridad de los trasplantes de pulmones con respecto a la PEH.

Executive summary

Title: Efficacy and safety of ex vivo perfusion to assess and prepare lungs for transplantations.

Authors: José María Maesa Márquez, Patricia Moreno Martínez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introduction

Ex vivo lung perfusion (EVLVP) are extracorporeal devices designed to optimize the preservation and recovery of lungs destined for transplantation and to reduce the reperfusion injury due to static cold storage (SCS). Its use could increase availability of organs for transplantation using those from donors in non-optimal conditions.

Objective

To assess the effectiveness and safety of *ex situ* machine perfusion for lung transplantation.

Methods

Systematic literature review, including health technology assessment reports, systematic reviews, metaanalysis and primary studies. The following reference databases were consulted until June 2024 (with free and controlled language): Medline (Ovid), Embase (*Evidence Based Medicine*), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), Cochrane Library (*Cochrane Review Database*) y WOS (*Web of Science*). Also, we explored the following databases and webs: CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*), HIQA (*Health Information and Quality Authority*) and the Spanish Network of Health Technology Assessment (RedETS). The selection of the studies and the analysis of their quality were carried out by two independent reviewers. The synthesis of the results was carried out qualitatively. The quality of the studies was assessed using the ROBINS-I.

Results

Of a total of 1096 references, 6 observational studies were included. These works retrospectively analyzed the utilization of EVLP in transplant protocols. The retrospective observational design and the presence of confounding variables, such as the use of EVLP only in cases in which lung characteristics were worse, adds significant risks of bias in all included studies. No significant differences were found in primary graft dysfunction, or in survival, in the short, medium or long term, between the lungs treated with EVLP (those with worse conditions or from donors after circulatory death) and those from the hypothermic preservation group.

Conclusions

The evidence identified does not allow us to determine the effectiveness of EVLP for transplantation versus SCS.

The use of EVLP allows the inclusion of lungs in worse conditions (donors after circulatory death and/or expanded criteria) compared to those used in PEH without worsening primary graft dysfunction or survival.

Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la efectividad y seguridad de las máquinas de perfusión *ex vivo* en el trasplante de pulmón.

En las últimas décadas, el trasplante de pulmón se ha convertido en una práctica mundial asentada que proporciona un inmenso beneficio en términos de años de vida ganados y mejora de la calidad de vida para las personas receptoras.

Las listas de espera de pacientes candidatos a trasplantes siguen siendo un problema de primer orden. La mortalidad en lista de espera se sitúa entre 5 y 10 % y la calidad de vida de estos pacientes se encuentra disminuida. Además, las personas en lista de espera de trasplante suponen un coste incrementado para el sistema de salud. La principal estrategia implementada para aumentar el número de donantes y disminuir las listas de espera es la utilización de órganos procedentes no sólo de donantes por muerte encefálica (DME), sino incluir también donantes de muerte circulatoria o asistolia controlada (DAC).

En un contexto de escasez de órganos para el trasplante, las máquinas de perfusión *ex vivo* son sistemas que permiten prolongar la vida útil de un pulmón donado. Estos sistemas pueden disminuir el daño por isquemia que se produce en los pulmones tras la muerte, lo que facilita la utilización de un mayor número de órganos, como los procedentes de DAC. Además, podrían facilitar que el órgano recupere su función normal con mayor facilidad, aumente su supervivencia y, consecuentemente, disminuya la mortalidad de las personas trasplantadas.

Introducción

Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

En las últimas décadas, el trasplante de pulmón se ha convertido en el único tratamiento disponible para la insuficiencia en fase terminal de pulmón.

Según datos extraídos del Observatorio Global para la Donación y el Trasplante (1), en 2022 se realizaron 2073 trasplantes de pulmón en Europa, de los cuales, 415 se hicieron en España, lo que supone un aumento desde los 294 trasplantes de 2015. A pesar del incremento en el número de trasplantes, estos sólo satisfacen alrededor del 10 % de las necesidades reales (1). A nivel mundial, el creciente número de enfermos en lista de espera, el aumento del número de trasplantes y la crónica situación de escasez de órganos impulsaron la ampliación de los criterios de selección de donantes de órganos sólidos, marcando el comienzo de una nueva clase de donantes de órganos denominados "marginales", o también conocidos como donantes con criterios expandidos (DCE) (2).

Actualmente, los órganos procedentes de donantes con criterios expandidos constituyen una de las estrategias para ampliar el grupo de donantes de órganos (2). A pesar de que el donante con criterios expandidos no se ha definido con precisión, los criterios que se utilizan para su definición son (3):

- Edades extremas (menor de 6 años y mayor de 65 años).
- Patología de base: diabetes mellitus, lupus, o, en casos seleccionados, incluso con enfermedades infecciosas como VHC, VHB.
- Órganos con isquemia fría prolongada.

No obstante, la que se ha convertido en los últimos años en la principal fuente de aumento de donantes ha sido la utilización de órganos de donantes en muerte circulatoria o asistolia controlada (DAC), fallecidos tras daño cerebral catastrófico, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad cardíaca o respiratoria (2), que anteriormente se restringía a los trasplantes de riñón (4). Los criterios de clasificación de los donantes en muerte circulatoria se establecieron en Maastricht a mitad de los años noventa, aunque han sido posteriormente revisados (5) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Maastricht para clasificar donantes

| Donación no controlada | | |
|------------------------|--|---|
| Tipo I | Muerte al ingreso | Víctimas de una muerte súbita, traumática o no, tanto dentro como fuera del hospital sin posibilidad de RCP |
| Tipo II | Resucitación fallida | Donantes que sufren parada cardiorrespiratoria en el hospital o siendo atendidos, a los que se les practico RCP sin éxito |
| Donación controlada | | |
| Tipo III | A la espera del cese de actividad cardíaca | Donantes a los que se les retira el soporte vital de acuerdo con una decisión médica y de los familiares |
| Tipo IV | Parada cardíaca tras muerte cerebral | Donantes que sufren un paro cardíaco tras la determinación de la muerte cerebral |
| Tipo V | Eutanasia | Donantes que ingresan en un programa de muerte asistida |

RCP: reanimación cardiopulmonar

En España, tras el descenso paulatino de los potenciales donantes con criterios óptimos, debido entre otros motivos a la disminución de muertes por accidente de tráfico y el aumento de los órganos procedentes de donantes de accidente cerebrovascular de edad promedio superior, se ha realizado en la última década una apuesta decidida por incrementar el número de órganos disponibles a expensas de donantes en muerte circulatoria (Tipos I-IV de Maastricht). De esta forma se alcanzó un consenso, que se tradujo en una legislación específica en este sentido (6). Todos los órganos trasplantados están sometidos al daño por reperfusión. Se trata de una cascada de sustancias celulares tóxicas producidas en la isquemia y que al iniciarse la reperfusión desencadenan una intensa respuesta inflamatoria. Los injertos de donantes en muerte circulatoria, así como los provenientes de criterios expandidos, son más sensibles a la isquemia y tienen mayor riesgo de daño por reperfusión, por lo tanto presentan peores resultados clínicos en término de disfunción primaria y función retardada (7), por lo que suponen una importante indicación para las técnicas de perfusión *ex vivo*.

Número de pacientes

España alcanza un récord histórico de 2346 donantes en el año 2023, siendo líder mundial y referente en las actuales estrategias para incrementar la disponibilidad de órganos para trasplantes en la Unión Europea (Programa ACCORD). En relación a la tasa de donantes por millón de población (pmp), destaca con 48,9 donantes pmp, siendo actualmente el país con la tasa más alta. Murcia y Navarra encabezan el ranking de las comunidades con tasa de donantes superiores a 70 pmp. La donación *ex vivo* y la donación de muerte circulatoria se consolidan como las dos vías más claras de expansión del número de donantes, siendo esta última el 21,9 % del total (8).

En cuanto a los trasplantes de pulmón, en 2023 se realizaron en España 479 trasplantes, lo que supone 10,0 pmp, de ellos, 284 provenían de DME y 195 de DAC. El número de pacientes en lista de espera para trasplante de pulmón ha ido en aumento, alcanzando los 788 en el 2023 (8).

Tecnología alternativa en uso

La preservación estática hipotérmica (PEH) es actualmente el procedimiento habitual y consolidado para la preservación de órganos, debido principalmente a su simplicidad y coste reducido. El procedimiento consiste en perfundir o lavar el órgano con una solución fría, inmediatamente antes o después de la extracción en el propio quirófano. Posteriormente se mantiene almacenado en esa misma solución u otra similar en una nevera a 4 °C para su transporte y posterior implante (9). Su facilidad de transporte permite tiempos de preservación que en el ámbito clínico pueden alcanzar las 6 horas en el pulmón, aunque se debate sobre su capacidad de prevenir el deterioro de los órganos procedentes de donantes con criterios expandidos. Las principales diferencias con las máquinas de perfusión se describen en la Tabla 2. Es importante señalar que en numerosas ocasiones la utilización de PEH puede compatibilizarse con el empleo posterior de MPEV para el acondicionamiento y evaluación del injerto.

Tabla 2. Diferencias entre la preservación estática hipotérmica y las máquinas de perfusión *ex vivo*

| Características | Preservación estática hipotérmica | Máquinas de perfusión |
|-----------------------------------|---|--|
| Solución de preservación | No está garantizado que llegue a todo el órgano | Está garantizado que llega a todo el órgano Uniforme Mejora el lavado de sustancias tóxicas Mejora el efecto de la solución de preservación |
| Temperatura | No garantizada ni controlada. Mantenido pero no conocida. | Garantizada Controlada, mantenida y conocida |
| Presión | Desconocida y constante | Conocida, controlada y variable |
| Cambios macroscópicos | No detectables | Detectables |
| Administración de fármacos | No | Posible |
| Biopsia | Información limitada | La biopsia puede ser repetida dependiendo del dispositivo |
| Evaluación | No | Variables de perfusión, dinámica |
| Recursos | No | Personal entrenado, requiere tiempo, recursos materiales |

Descripción de la tecnología

Las MPEV son dispositivos extracorpóreos diseñados para optimizar la evaluación, preservación y recuperación de pulmones para el trasplante. Su finalidad es el mantenimiento de las actividades metabólicas celulares del órgano, manteniendo la temperatura fisiológica, generando un flujo vascular homogéneo en el interior del órgano, con soluciones especiales de perfusión y con un sistema de ventilación. Esto permite la preservación del órgano durante un tiempo más prolongado, con respecto a la habitual PEH, lo que además permite el reacondicionamiento y evaluación de los pulmones (10). La utilización de MPEV facilita la evaluación del pulmón extraído para valorar sus condiciones y la posible existencia de edema pulmonar, infección, embolia, la realización de broncoscopia para evaluar secreciones o posibles contusiones o la realización de gasometría para determinar, entre otros parámetros, el ratio PaO_2/FiO_2 (P/F) (11). Las MPEV para pulmones también son un medio para el acondicionamiento del órgano. En base a la evaluación del pulmón extraído, diversos tratamientos de acondicionamiento son posibles. Por ejemplo, terapia antimicrobiana para pulmones infectados, la terapia trombolítica para el tratamiento de tromboembolismos (12) o el empleo de surfactantes para disminuir el nivel de mediadores inflamatorios. Estos y otros tratamientos pueden ser aplicados en dosis elevadas para mejorar su efectividad sin que esto suponga un problema, ya que el pulmón se encuentra aislado (13).

Tras la extracción de los pulmones del donante, se conecta la arteria pulmonar a una cánula a través de la que se hará fluir la solución de perfusión. La tráquea es intubada para poder conectar los pulmones a un respirador. El sistema es perfundido con unos 2 l de la solución, de la que además pueden extraerse muestras para controlar los parámetros como pH o glucosa. La temperatura se mantiene en los 32 °C y los pulmones se dejan en una cámara, que será de un solo uso. Mediante una bomba se impulsa la solución de perfusión a través de una membrana de intercambio de gases, un intercambiador de calor y un filtro de leucocitos antes de volver a ingresar en la arteria pulmonar y recircularse. Las condiciones y características específicas varían según el protocolo seguido y se describirán más adelante (Tabla 4) (10).

Componentes de las máquinas de perfusión *ex vivo* para pulmón

Los dispositivos de preservación mediante perfusión para pulmón disponibles pueden ser sistemas más o menos compactos y portátiles, pero disponen de varios elementos diferenciables:

- Bomba de circulación de la solución de perfusión.
- Sistema de refrigeración o de mantenimiento de la temperatura fisiológica (termocambiadores).
- Sistema de control de los parámetros hemodinámicos y de temperatura.
- Transporte (portátil o no portátil).

Bomba de circulación de la solución de perfusión

La bomba de perfusión es un dispositivo diseñado para liberar e inyectar cantidades establecidas de una solución, en un periodo de tiempo determinado y/o una velocidad de flujo fija y precisa (14). De esta manera en el dispositivo, a través de una serie de conductos, se establece un flujo vascular controlado. Los sistemas de bombeo (15,16) utilizados en las MPEV suelen ser:

- Las bombas peristálticas se basan en la compresión progresiva de un tubo elástico. Las más conocidas son las bombas de rodillos que se utilizan habitualmente en circulación extracorpórea y hemodiálisis. Su funcionamiento es sencillo, un motor eléctrico mueve un cabezal provisto de dos a más rodillos que comprimen un tubo elástico contra una carcasa rígida. Idealmente, proporcionan un flujo constante y libre de pulsaciones, sin embargo, tienen el inconveniente de su gran tamaño y el alto nivel de hemólisis que producen, en el caso de soluciones que incluyan glóbulos rojos.
- Las bombas rotativas basan su funcionamiento en el giro de un rotor, producen menos hemólisis que las bombas de rodillos y algunas de ellas están diseñadas para asistencias de larga duración. Son de tamaño pequeño, su funcionamiento es sencillo y se limita a controlar la velocidad de giro del rotor con un consumo de energía bajo. Existen dos tipos fundamentales: axiales y centrífugas. Las bombas centrífugas son las más utilizadas y proporcionan un flujo continuo. Están constituidas por una cámara de forma más o menos cónica con un tubo de salida tangencial y un tubo de entrada central. En el interior de esta cámara se mueve un rotor que hace que el líquido gire a gran velocidad y sea impulsada, gracias a la fuerza centrífuga, por el tubo de salida.

- Otra categoría de bombas utilizadas son las de pistón. Se trata de una bomba hidráulica de desplazamiento positivo, que desplaza líquido mediante la creación de un desequilibrio de presiones dentro de un entorno cerrado. Este desequilibrio hace que el líquido se mueva de un lugar a otro en un intento de equilibrar la presión. El desplazamiento positivo consiste en el movimiento de un fluido causado por la disminución del volumen de una cámara. Las bombas de pistones son del tipo bombas volumétricas y se emplean para el movimiento de fluidos a alta presión o fluidos de elevadas viscosidades o densidades. Cada movimiento del pistón desaloja en cada movimiento un mismo volumen de fluido, que equivale al volumen ocupado por el pistón durante la carrera del mismo.

Soluciones de perfusión y reservorio

Cada máquina presenta un reservorio de perfusión para el depósito y almacenamiento de las soluciones de perfusión (17). La composición de estos líquidos es un elemento importante para el mantenimiento del soporte metabólico del órgano y el tiempo de preservación del mismo: minimizar el edema celular, retrasar la destrucción celular y maximizar la función del órgano una vez restablecida la perfusión fisiológica. Deben mantenerse presiones osmóticas y oncóticas similares a las de la sangre en condiciones fisiológicas y utilizar soluciones de tipo extracelulares con el fin de mantener las actividades fisiológicas del órgano, aumentar el aporte de oxígeno y limitar el vasoespasmó. Ejemplos son la solución STEEN® o la OCS®. Contienen tanto glucosa, electrolitos y aminoácidos para mantener el metabolismo celular, como albúmina y dextrano que le confieren alto poder oncótico y capacidades de tapizado endotelial. Además promueve la atenuación del estrés oxidativo (18).

Sistema de mantenimiento de la temperatura fisiológica (termocambiador)

Los termocambiadores de calor se emplean para el mantenimiento de la temperatura fisiológica, permitiendo una eficiente transferencia de calor desde un medio a otro. Los medios pueden estar separados por una pared sólida, de modo que nunca se mezclan, o pueden estar en contacto directo con el órgano.

Sistema de control de los parámetros hemodinámicos y de temperatura

El sistema se completa con la presencia de sensores que miden multitud de parámetros (pH, temperatura, flujos, presiones de perfusión, etc.) que cuantifican la función del órgano en tiempo real y un sistema de control para la transducción de dicha información. Suele estar dotado de pantallas de visualización de datos, en ocasiones táctiles para facilitar la visualización y la monitorización de los parámetros medidos.

Principales máquinas de perfusión para pulmón

Las MPEV para pulmones disponibles en el mercado son tres.

- OCS® (Organ Care System) de TransMedics® (Andover, MA, EEUU), que es un dispositivo compacto y portátil, que ha sido aprobado por FDA. Incluye respirador, bomba pulsátil, oxigenador e intercambiador para mantener la temperatura fisiológica. Usa solución de perfusión enriquecida con glóbulos rojos. Mediante un catéter se monitoriza la presión y otros parámetros. Estos pueden ser controlados mediante un monitor que puede conectarse mediante bluetooth durante los desplazamientos (19) (Tabla 3).
- XPS® de XVIVO® Perfusion AB (Goteborg, Suecia). Es un dispositivo de gran tamaño, aunque equipado con ruedas para facilitar su movilidad, pero no es portátil, por lo que los órganos deben someterse a PEH antes de conectarse a este sistema. Ha sido aprobado por la FDA. Tiene respirador, emplea solución STEEN® como solución de perfusión y la bandeja que funciona de receptáculo para los pulmones incluye balanza y facilita la realización de análisis radiográfico y por tomografía. También incluye monitor para controlar los parámetros del pulmón (20) (Tabla 3).
- Lung Assist® de Organ Assist® (Groningen, Países Bajos) es un dispositivo de perfusión que puede emplearse en normotermia o en hipotermia y que no incluye ventilador, pero es compatible con el uso de uno (20) (Tabla 3).

Además de los distintos dispositivos disponibles comercialmente hay tres protocolos (10) para MPEV que difieren en la solución empleada, así como en parámetros como temperatura, PEEP (presión de final de espiración positiva), FiO₂, etc. Los detalles están en la Tabla 4.

Tabla 3. Principales dispositivos disponibles en el mercado

| Dispositivo | Compañía | Temperatura | Flujo | Oxigenación | Solución | Preservación |
|-------------|-------------|--------------------------------|-------------|--|-----------------------------|--------------|
| OCS Lung® | Transmedics | Normotérmica | Pulsátil | Sí (con ventilador) | Solución con glóbulos rojos | - |
| LungAssist® | OrganAssist | Medio-normotermia (12 – 37 °C) | Pulsátil | Oxigenador de fibra hueca (con ventilador) | | 6 horas |
| XPS® | XVIVO | Normotérmica | No pulsátil | Sí (con ventilador) | STEEN Solution® | - |

Tabla 4. Protocolos usados en la perfusión ex vivo de pulmones

| Protocolo | Flujo | Temperatura (°C) | Solución | VT (mL/kg) | RR (rpm) | PEEP (cm H ₂ O) | FiO ₂ (%) |
|-----------|-----------------|------------------|--------------------------------|------------|----------|----------------------------|----------------------|
| Toronto | 40 % GC | 36 | Steen® | 7 | 7 | 5 | 21 |
| Lund | 100 % GC | 36 | Steen® + RBC con 14 % hct | 5 – 7 | 20 | 5 | 50 |
| OCS | 2,0 – 2,5 L/min | 36 | Steen® + RBC con 15 – 25 % hct | 6 | 10 | 5 – 7 | 12 |

hct: hematocrito; PEEP: presión positiva al final de la espiración; RBC: glóbulos rojos; rpm: respiraciones por minuto; RR: ratio respiratoria; VT: volumen tidal

Objetivo

El objetivo principal de este informe es evaluar la efectividad y la seguridad de las máquinas de perfusión *ex vivo* en el trasplante de pulmón.

Como objetivo secundario, la evaluación de la efectividad y seguridad de las máquinas de perfusión *ex vivo* de pulmones según el tipo de donante: muerte encefálica, donación en asistolia controlada y/o donación en asistolia no controlada.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son las máquinas de perfusión *ex vivo*, en comparación con la preservación estática hipotérmica, seguras y efectivas en términos de mortalidad, disfunción primaria del injerto y supervivencia del injerto para pulmones destinados al trasplante?

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA (21).

2. Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada. Para esta búsqueda exploratoria se consultaron las bases de datos International HTA database (INAHTA), así como recursos como TripDataBase, las principales webs de agencias europeas: CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*), HIQA (*Health Information and Quality Authority*), y las pertenecientes a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Posteriormente se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos referenciales (junio 2024) Medline (Ovid), Embase (*Evidence Based Medicine*), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), Cochrane Library (*Cochrane Review Database*) y WOS (*Web of Science*).

Finalmente se realizó una revisión secundaria recorriendo las referencias de los trabajos seleccionados para su análisis final.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: pulmones destinados a trasplante.
- Intervención: máquinas de perfusión *ex vivo* para pulmón.
- Comparación: preservación estática hipotérmica.

- Resultados: seguridad y efectividad en términos disfunción primaria del injerto, mortalidad precoz (en los primeros 30 días tras el trasplante) y supervivencia del paciente a medio y largo plazo.
- Diseño: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios no aleatorizados.

Criterios de exclusión

- Estudios que no cumplan alguno de los criterios de inclusión.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos.
- Estudios que no aportan resultados de eficacia/efectividad o seguridad.

4. Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por investigadores independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores y el tipo y duración del seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de efectividad como mortalidad de los pacientes, parámetros funcionales del injerto como la disfunción primaria del injerto (definida como disfunción primaria del injerto de grado 3 (DPI): ratio P/F < 200 y presencia de infiltrados radiográficos, compatibles con edema pulmonar (22)) y la supervivencia (S) del paciente tras el trasplante.

5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación del riesgo de sesgo se ha realizado mediante herramientas adecuadas a cada tipo de estudio. La calidad de los estudios incluidos se evalúa mediante la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos y mediante la herramienta ROBINS-I (23) para estudios no aleatorizados.

Resultado

Resultado de la búsqueda

De un total de 1096 referencias, se identificaron 902 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 889 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 13 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 6 para su análisis (24-29). El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 3.

Descripción de los estudios y la población

Los seis trabajos incluidos son estudios retrospectivos basados en diferentes bases de datos de trasplantes de pulmón de las que se recuperaron los datos para hacer el análisis.

El estudio de Abdoul *et al.* (24) es un estudio de cohorte retrospectiva que recupera los registros de trasplantes de pulmón entre 2012 y 2019 de la base de datos nacional francesa CRISTAL. Incluye los pulmones procedentes de DME con el objetivo principal de establecer la tasa de rechazo en el grupo de pulmones tratados con MPEV y aquellos no tratados con MPEV y, como objetivo secundario, obtener la S al mes, al año y a los 5 años en los dos grupos. Se incluyeron 2729 pulmones, de los cuales, 2399 fueron trasplantados sin MPEV y 119 con MPEV. El uso de MPEV se basó exclusivamente en criterios clínicos y según el protocolo que establecía que primero el pulmón se ofrecía para su trasplante sin MPEV y si era rechazado por el equipo que realizaría el trasplante a causa de sus características, entonces se ofrecía a los centros con MPEV para su posible acondicionamiento.

Dunne *et al.* (25) es un estudio observacional retrospectivo que recupera datos de la base de datos del Programa de trasplantes de pulmones de Toronto entre 2000 y 2017. El objetivo del estudio fue comparar los trasplantes unipulmón con el contralateral rechazado en el periodo anterior a la implantación de MPEV (entre el 2000 y el 2008) con el periodo en el que ya se disponía de MPEV (2009 – 2017). No se especifica qué equipos de MPEV se emplearon, solo que se siguió el protocolo Toronto (30). En total se incluyeron 47 pulmones tratados con MPEV y 21 según el protocolo con PEH.

El estudio de Graeser *et al.* (26) es un observacional retrospectivo que utiliza el historial de trasplantes pulmonares en Dinamarca entre mayo de 2012 y mayo de 2017 (Centro Nacional de Trasplantes en el Hospital Universitario de Copenhague). En total se incluyeron 157 trasplantes, de los que 118 no usaron MPEV y 39 sí. Todos los pulmones provenían de donantes de ME, no fumadores de menos de 70 años o fumadores de menos de 60 años, cuyo estado de oxigenación debía cumplir con los siguientes parámetros: $\text{PaO}_2 \geq 13$ kPa con $\text{FiO}_2 = 0,4$, $\text{PEEP} < 5$, o $\text{PaO}_2 > 40$ kPa con $\text{FiO}_2 = 1,0$. Aquellos donantes con SIDA, hepatitis, cáncer activo, asma o enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, escleroderma o amiloidosis fueron rechazados. Aquellos cuyos criterios eran óptimos pero su estado de oxigenación no, fueron seleccionados para MPEV, los que cumplían los criterios de oxigenación se trasplantaron directamente. Los pulmones sometidos a MPEV siguieron el protocolo Lund.

El trabajo de Noda *et al.* (27) es un estudio de casos y controles en el que se incluyeron los trasplantes de pulmón que se realizaron en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh entre 2014 y 2020 y que incluyeron la utilización de MPEV, tanto XVIVO[®] como según el protocolo Toronto (30). Estos casos fueron comparados con el doble de controles seleccionados de entre los trasplantes de pulmón de ese mismo periodo en los que no se utilizó MPEV. En total se incluyeron 51 pulmones trasplantados tras tratamiento con MPEV, los cuales fueron comparados con 99 pulmones trasplantados sin MPEV. Los motivos por los que se usaron MPEV fueron DA, órganos con criterios expandidos, o que la distancia entre el donante y el centro de trasplante fuera grande (más de 2000 millas o 6 horas de tránsito).

El estudio de Peel *et al.* (28) recupera retrospectivamente los datos de trasplantes del Programa de Trasplantes de Pulmón de la Red de Salud de la Universidad de Toronto entre 2005 y 2019, centrándose parte del estudio en la etapa más reciente en la que se emplea MPEV de última generación, entre el 2013 y el 2019. Se incluyeron trasplantes en adultos a partir de 16 años en los que se realizaba un primer trasplante, excluyendo trasplantes multiorgánicos y retrasplantes. El estudio incluyó 265 pulmones trasplantados tras tratamiento con MPEV y 496 pulmones trasplantados tras PEH.

El estudio de Xia *et al.* (29) es un trabajo retrospectivo en el que se incluyeron los trasplantes de pulmón recogidos en la base de datos UNOS (*United Network for Organ Sharing*) de Estados Unidos entre febrero de 2018 y junio de 2021, incluyendo los pulmones de adultos mayores de 18 años que no fueron trasplante multiorgánico ni retrasplantes. De estos, hubo 426 tratados con MPEV y 7778 con PEH. No se incluyen los protocolos de MPEV utilizados en ninguno de los centros incluidos en la base de datos.

Para más detalle consultar la Tabla 5.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos

| Autor, año | País | N (pulmones) | Diseño | Criterios de inclusión y exclusión | Intervención | Comparador |
|---------------------------------|----------------|--------------|-----------------------|---|---|------------|
| Abdoul et al. (24) 2023 | Francia | 2729 | Cohorte retrospectiva | I: DME (uno o dos pulmones) E: DA, donantes de pulmón y corazón | OCS Lung® XPS® | PEH |
| Dunne et al. (25) 2023 | Canadá | 244 | Cohorte retrospectiva | I: trasplante unipulmonar con el contralateral rechazado | MPEV según protocolo Toronto (30) | PEH |
| Graeser et al. (26) 2023 | Dinamarca | 157 | Cohorte retrospectiva | I: trasplantes primarios de pulmón procedentes de DME E: SIDA, Ag hepatitis, cáncer activo, asma, enfermedades sistémicas (LES, escleroderma, amiloidosis) | MPEV según el protocolo Lund | PEH |
| Noda et al. (27) 2023 | Estados Unidos | 51 + 99 | Casos y controles | E: trasplante multiórgano, retrasplante, SIDA, ECMO o ventilación mecánica, enfermedad renal | XVIVO3® Perfusion System con Steen Solution / protocolo Toronto (30) | PEH |
| Peel et al. (28) 2023 | Canadá | 474 + 1421 | Cohorte retrospectiva | I: adultos ≥ 16 años primer trasplante de pulmón E: retrasplantes y trasplantes multiorgánicos y pulmones aceptados solo por motivos de investigación | Protocolo Toronto (30) | PEH |
| Xia et al. (29) 2023 | Estados Unidos | 426 + 7778 | Cohorte retrospectiva | I: adultos ≥ 18 años E: retrasplantes, trasplantes multiorgánicos y lista de espera para otros órganos | MPEV | PEH |

N: tamaño muestral; DA: donantes en asistolia; DME: donantes muerte encefálica; DPI: disfunción primaria del injerto; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; I: criterios de inclusión; LES: lupus eritematoso sistémico; E: criterios de exclusión; PEH: preservación estática hipotérmica

Descripción de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios incluidos se ha evaluado mediante la herramienta ROBINS-I (23). Los detalles de la evaluación se pueden hallar en el Anexo 4.

En todos los estudios incluidos (24-29) en este informe se ha identificado un riesgo global de sesgo alto debido a la presencia en todos ellos de riesgo alto de sesgo de confusión, puesto que los pulmones fueron seleccionados para ser tratados con MPEV no de manera aleatoria, sino de acuerdo a protocolos en los que se establece que aquellos pulmones con peores condiciones, estado de oxigenación o criterios expandidos, o aquellos que son rechazados para ser trasplantados tras protocolo con PEH, son reacondicionados mediante MPEV. También se ha identificado riesgo de sesgo en la selección de pacientes, pues todos los estudios son retrospectivos (24-29), con tamaños muestrales desequilibrados entre los grupos (menos en el grupo de MPEV que en el de PEH). De igual forma, existe un riesgo de sesgo de moderado a alto de clasificación de las intervenciones en todos los estudios (24-29) porque no se explica con claridad el protocolo de perfusión o el dispositivo de MPEV empleada, o se emplean más de una.

Principales resultados efectividad

En el estudio Abdoul *et al.* (24) la comparación no se hace entre poblaciones de pulmones con características similares, sino que los pulmones del grupo de MPEV tienen peores condiciones de partida, con un historial de tabaquismo más habitual (50,4 % frente a 40,4 %) o una ratio P/F mayor de 300 más frecuente (49,6 % frente a 22 %). En estas condiciones, la S al mes, al año y a los cinco años es estadísticamente equivalente en los dos grupos (1 mes: 92 % frente a 97,2 %, 1 año: 80,3 % frente a 90,4 % y 5 años: 61 % frente a 66,9 %).

En Dunne *et al.* (25), debido al objetivo específico de comparar trasplantes unipulmón, el número de pulmones total es reducido. En el periodo en el que MPEV ya estaba disponible esta no se usó en todos los pulmones, sino solo en aquellos cuyas condiciones eran peores (precedentes de DA u otras características), de manera que en el grupo de MPEV el historial de tabaquismo (32 % frente a 10 %), la proporción de DA (25,55 % frente a 4,8 %), la edad (43,2 años de media frente a 33,3) o el ratio P/F (305 mmHg de promedio frente a 409 mmHg) fueron notablemente peores que en el grupo de la etapa anterior a MPEV. En cuanto a la población receptora, la media de edad fue similar en ambos grupos, pero hubo diferencias en la proporción de hombres (78,2 % en el grupo MPEV frente a 52,4 %) y en el diagnóstico, con

predominio de EPI en el grupo MPEV y de enfisema en el grupo PEH. No hubo diferencias significativas en la DPI Grado 3 (14,2 % en el grupo de PEH y 21,2 % en el grupo MPEV, $p = 0,53$), ni en la S a 1 año (PEH: 76,19 % en PEH y 85,11 en MPEV), 2 años (71,43 % en PEH y 65,96 % en MPEV) ni 5 años (47,62 % en PEH y 17,02 % en MPEV), con $p = 0,44$. En la mortalidad precoz sí se registra una tendencia, con menos en el grupo de MPEV (0 frente a PEH: 9,5 % con un valor p de 0,02).

En el estudio de Graeser *et al.* (26) las características de la población donante fueron similares en el grupo de MPEV y PEH salvo en la edad (52 años de mediana en PEH frente a 45 años en MPEV), así como en el estado de oxigenación (el grupo de MPEV eran pulmones que no cumplían los criterios establecidos para el trasplante). En la población receptora no se registran diferencias destacables entre los dos grupos. En cuanto a los resultados de DPI, sólo hubo diferencias significativas al llegar a la UCI, a favor de PEH, con 9,3 % y un intervalo de confianza del 95 % entre 4,5 % y 16,4 % para PEH y 26,3 % con intervalo de confianza entre 13,4 % y 43,1 % para MPEV, con un valor $p = 0,014$, no hubo diferencias significativas en DPI a las 24, 48 o 72 horas, ni en DPI de grado 3 a las 72 horas. Tampoco hubo diferencias significativas en la S a corto, medio y largo plazo (un mes, tres meses y un año).

En el trabajo de Noda *et al.* (27) los grupos de donantes con y sin MPEV fueron estadísticamente similares en edad, IMC y porcentaje de hombres y mujeres, pero hubo diferencias significativas en el número de DA (41,2 % en el grupo de MPEV frente a un 2 % en el grupo de PEH). Entre los grupos de pacientes trasplantados no hubo diferencias en sus principales características (edad, diagnóstico e IMC). No se encontraron diferencias significativas en la aparición de DPI de grado 3 a las 72 horas del trasplante ni en la S a largo plazo (a los 5 años), con valores p de 0,08 y 0,31, respectivamente.

En Peel *et al.* (28) no se describe la población empleada para la comparación MPEV frente a PEH, sino que caracteriza la población total empleada en el resto de las comparaciones. En la población general se aprecian diferencias muy notables en la proporción de DA, con un 8,4 % en el grupo de PEH, frente a 47,3 % en el grupo de MPEV. También se aprecia una diferencia en la proporción de donantes con IMC saludable, siendo 44,2 % en el grupo de PEH frente a 34,4 % en el grupo de MPEV. En la población de trasplantados pertenecientes al grupo de MPEV la edad promedio fue estadísticamente mayor, también hubo menor proporción de pacientes con IMC saludable. No se registró un mayor riesgo significativo de DPI de grado 3 a las 72 horas en el grupo de PEH que en el grupo de MPEV, con un 22 % en el primer caso y un OR de 1,16 (0,73 – 1,87); y 20 % en el segundo, con OR de 0,82 (0,43 – 1,81).

Tampoco hubo diferencias de acuerdo a las curvas de S de KM (Kaplan-Meier) a los 2000 días, con un HR de 0,78 en ambos grupos.

En el estudio de Xia *et al.* (29) hubo mayor proporción de órganos con criterios expandidos en el grupo de MPEV (91 % vs. 76 %, con un valor p menor a 0,01), lo que se traduce en diferencias significativas en la edad promedio, IMC, ratio P/F y proporción de DA. Estas diferencias no se trasladan a las características de las poblaciones receptoras. Los resultados de S al año en los dos grupos son similares, 88 % en el grupo de PEH y 84 % en MPEV, lo que implica un HR (*hazard ratio*) de 1,41, con un intervalo de confianza entre 1,07 y 1,85. Al estratificar los grupos según la proveniencia de la donación de DME y DA y obtener el HR de S mediante una regresión multivariable de Cox con el grupo de PEH con DME como referencia, no hubo diferencias significativas en PEH con DC ni en MPEV con DME, pero el grupo MPEV con DA tuvo una mayor mortalidad, con un HR de 2,39, entre 1,62 y 3,48.

Para más detalles sobre los resultados y las características de la población donante y receptora, consultar Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8.

Tabla 6. Características de la población donante

| Estudio | N (% hombres) | | Edad | | Historial tabaquismo | | Ratio P/F (mmHg) | | IMC | | DA | |
|--------------------------------|------------------|-------------------------|--|---|-------------------------------|---|--|---|---|---|---------------|---------------------------|
| | MPEV | PEH | MPEV | PEH | MPEV N (%) | PEH N (%) | MPEV | PEH | MPEV | PEH | MPEV N (%) | PEH N (%) |
| Abdoul et al. (24) | 119 (58) | 2399 (53) | < 35: 32 (26,9) 35 – 64: 78 (65,5) > 65: 9 (7,6) | 547 (22,8) 1533 (63,9) 319 (13,3) | 60 (50,4) | 968 (40,4) | > 300: 59 (49,6 %) | > 300: 528 (22 %) | kg/m ² < 25 64 (53,8 %) 25 – 30 36 (30,3 %) > 30 19 (16,0 %) | kg/m ² < 25 1523 (63,5 %) 25 – 30 655 (27,3 %) > 30 221 (9,25) | 0 | 0 |
| Dunne et al. (25) | 47 (78,7) | 21 (52,4) | Media (DE) 43,2 (15,4) | Media (DE) 33,3 (16,2) | 32 (68,1) | 10 (47,6) | Media (DE) 305 (101) | Media (DE) 409 (86) | - | - | 12 (25,5) | 1 (4,8) |
| Graeser et al. (26) | 38 (65,8) | 115 (57,4) | Mediana (Q1 – Q3) 45 (33 – 51) | Mediana (Q1 – Q3) 52 (41 – 58) | - | - | Mediana (Q1 – Q3) 234 (183 – 276) | Mediana (Q1 – Q3) 339 (26 – 400) | Mediana (Q1 – Q3) kg/m ² 26,8 (22,8 – 30,8) | Mediana (Q1 – Q3) kg/m ² 25,1 (22,5 – 28,6) | 0 | 0 |
| Noda et al. (27) | 51 (49) | 99 (59,6) | Media (DE) 37,3 (11,9) | Media (DE) 35,5 (13,4) $p = 0,21$ | - | - | - | - | 27,9 (6,5) | 27,5 (6,1) $p = 0,86$ | 21 (41,2) | 2 (2,0) $p < 0,001$ |
| Peel et al. (28) | 474 (64,1) | 1421 (50,1) | Media (DE) 44,2 (15,8) | Media (DE) 46,0 (18,2) | - | - | Media (DE) 359 (107) | Media (DE) 429 (102) | Saludables N (%) 163 (34,4) | Saludables N (%) 628 (44,2) | 224 (47,3) | 119 (8,4) |
| Xia et al. (29) | 426 (59) | 7778 (61) $p = 0,59$ | Media (DE) 39 (13) | Media (DE) 36 (14) $p < 0,01$ | > paquetes/ año 46 (11) | > paquetes/ año 585 (8) $p < 0,01$ | Media (DE) 415 (124) | Media (DE) 442 (130) $p < 0,01$ | > 30 kg/m ² 143 (34) | > 30 kg/m ² 1824 (23) $p < 0,01$ | 133 (31) | 407 (5) $p < 0,01$ |

N: tamaño muestral; DA: donantes en asistolia; DE: desviación estándar; DME: donantes muerte encefálica; Q: cuartil; PEH: preservación estática hipotérmica; Ratio P/F: relación PaO₂ y FIO₂

Tabla 7. Características de la población receptora

| Estudios | N (hombres) | | Edad (años) | | Diagnóstico | | IMC kg/m ² | |
|--------------------------------|----------------|------------------------------|--|---|---|---|--|---|
| | MPEV | PEH | MPEV | PEH | MPEV N (%) | PEH N (%) | MPEV | PEH |
| Abdoul et al. (24) | 119 | 2399 | - | - | - | - | - | - |
| Dunne et al. (25) | 47 (78,7) | 21 (52,4) | Media (DE) 59,4 (10,2) | Media (DE) 58,8 (9,6) | EPI: 33 Enfisema: 9 Retrasplante: 1 | 11 13 1 | media (DE) 25,8 (3,6) | media (DE) 25,2 (3,6) |
| Graeser et al. (26) | 39 (25) | 118 (60) | Mediana (Q1 – Q3) 53 (44 – 58) | Mediana (Q1 – Q3) 53 (42 – 58) | EPOC: 12 (30,8) FQ: 7 (17,9) Fibrosis idiopática: 8 (20,5) Deficiencia AAT: 7 (17,9) Sarcoidosis: 0 Otras enfermedades pulmonares terminales: 3 (7,7) | 39 (33,1) 22 (18,6) 17 (14,4) 17 (14,4) 7 (5,9) 12 (10,2) | Mediana (Q1 – Q3) 21,2 (18,5 – 25,0) | Mediana (Q1 – Q3) 20,9 (17,6 – 25,0) |
| Noda et al. (27) | 51 (24) | 99 (47) | Mediana (Q1 – Q3) 60,60 (49,73 – 65,47) | Mediana (Q1 – Q3) 61,59 (56,33 – 66,46) <i>p</i> = 0,26 | EPOC / Enfisema: 30 (58,8) Fibrosis idiopática: 13 (25,5) Escleroderma: 2 (3,9) Otros: 6 (11,8) | 59 (59,6) 19 (19,2) 8 (8,1) 13 (13,1) <i>p</i> = 0,77 | Mediana (Q1 – Q3) 26,04 (22,17 – 29,84) | Mediana (Q1 – Q3) 25,76 (21,80 – 29,01) <i>p</i> = 0,39 |
| Peel et al. (28) | 265 (66,8) | 496 (56,7) | Media (DE) 57,3 (12,1) | Media (DE) 54,5 (14,3) <i>p</i> < 0,001 | EPOC: 82 (30,9 %) Enfermedad restrictiva: 147 (55,5 %) Enfermedad vascular: 10(3,8 %) Enfermedad supurativa: 24 (9,1 %) | 126 (25,4 %); <i>p</i> = 0,047 260 (52,4 %); <i>p</i> < 0,001 33 (6,7 %); <i>p</i> = 0,243 70 (14,1 %); <i>p</i> < 0,001 | Saludables N (%) 97 (36,6 %) | Saludables N (%) 226 (45,6 %) |
| Xia et al. (29) | 426 (59) | 7778 (61) <i>p</i> = 0,57 | Mediana (Q1 – Q3) 61 (54 – 66) | Mediana (Q1 – Q3) 62 (55 – 67) <i>p</i> = 0,09 | - | - | ≥ 30 N (%) 88 (21) | ≥ 30 N (%) 1589 (20) <i>p</i> = 0,91 |

AAT: alfa-1-antitripsina; N: tamaño muestral; DA: donantes en asistolia; DE: desviación estándar; DME: donantes muerte encefálica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; PEH: preservación estática hipotérmica; Ratio P/F: relación PaO₂ y FiO₂

Tabla 8. Principales resultados

| Estudio | DPI N (%) | Mortalidad precoz (en los primeros 30 días) N (%) | Supervivencia % (IC 95 %) |
|--------------------------------|--|---|---|
| Abdoul et al. (24) | - | - | 1 mes: PEH: 92 (91,7 – 93,9); MPEV: 97,2 (91,5 – 99,1) 1 año: PEH: 80,3 (78,6 – 81,8); MPEV: 90,4 (83,0 – 94,7) 5 años: PEH: 61,0 (58,8 – 63,2); MPEV: 66,9 (55,0 – 76,4) |
| Dunne et al. (25) | Grado 3: PEH: 3 (14,2) / MPEV: 10 (21,2); $p = 0,53$ | MPEV: 0 PEH: 2 (9,5) $p = 0,02$ | 1 año: PEH: 76,19 / MPEV: 85,11 2 años: PEH: 2 años: 71,43 / MPEV: 65,96 5 años: PEH: 5 años: 47,62 / MPEV: 17,02 $p = 0,44$ |
| Graeser et al. (26) | % (IC 95 %) Al llegar a la UCI PEH: 9,3 (4,5 – 16,4) / MPEV: 26,3 (13,4 – 43,1); $p = 0,014$ A las 24 horas PEH: 12,0 (6,3 – 19,8) / MPEV: 21,1 (9,6 – 37,3); $p = 0,196$ A las 48 horas PEH: 19,2 (12,2 – 28,1) / MPEV: 25,0 (11,5 – 43,4); $p = 0,500$ A las 72 horas PEH: 12,0 (6,4 – 20,0) / MPEV: 21,6 (9,8 – 38,2); $p = 0,177$ Grado 3 a las 72 horas PEH: 3,0 (0,6 – 8,5) / MPEV: 10,8 (3,0 – 25,4); $p = 0,1$ | - | 1 mes: PEH: 96,6 (91,5 – 99,1) / MPEV: 97,4 (86,5 – 99,9); $p = 0,979$ 3 meses: PEH: 96,6 (91,5 – 99,1) / MPEV: 94,9 (82,7 – 99,4); $p = 0,648$ 1 año: PEH: 85,6 (77,9 – 91,4) / MPEV: 84,6 (69,5 – 94,1); $p = 1,0$ |
| Noda et al. (27) | N (%) Grado 3 a las 72 horas PEH: 20 (20,2) / MPEV: 17 (33,3); $p = 0,08$ | - | Supervivencia (curvas de KM entre 0 y 5 años): $p = 0,31$ |
| Peel et al. (28) | N (%) / OR (IC 95 %) Grado 3 a las 72 horas: PEH: 107 (22 %); 1,16 (0,73 – 1,87); $p = 0,253$ MPEV: 53 (20 %); OR = 0,82 (0,43 – 1,71); $p = 0,301$ | - | KM (HR hasta los 2000 días, (IC 95 %)) PEH: 0,78 (0,46 – 1,15) MPEV: 0,78 (0,53 – 1,12) |
| Xia et al. (29) | - | - | KM: PEH: 88 %; MPEV: 84 % (HR: 1,41 (1,07 – 1,85)) Cox HR al año, (IC 95 %); Referencia: PEH DME MPEV (DME): 0,89 (0,50 – 1,33) MPEV (DA): 2,39 (1,623,48) PEH (DA): 1,18 (0,84 – 1,65) |

N: tamaño muestral; DA: donantes en asistolia; DME: donantes muerte encefálica; DPI: disfunción primaria del injerto; HR: *hazard-ratio*; IC: intervalo de confianza; KM: Kaplan-Meier; OR: *odds-ratio*; P: valor p ; PEH: preservación estática hipotérmica; Ratio P/F: relación PaO₂ y FIO₂

Aspectos económicos

Se ha localizado un único estudio con información económica. Sobre la cohorte del trabajo de Peel *et al.* (28) se realizó un estudio (31) económico para determinar el impacto en los costes de la utilización de MPEV para pulmones. Realizaron un estudio de los costes específicos a cada fase (trasplante y pos-trasplante) desde la perspectiva del hospital, dividiendo el cálculo entre los periodos antes y después de la implantación del uso de MPEV y, en este último periodo, con y sin MPEV. Se identificó un mayor coste promedio en el trasplante sin MPEV que aquellos que utilizaron una máquina de perfusión. El coste total promedio por paciente en dólares canadienses fue 122 008 con intervalo de confianza entre 91 457 y 163 954 para los trasplantes sin MPEV y 90 923 e intervalo de confianza entre 75 788 y 109 428 para los trasplantes empleando MPEV. Sin embargo, no hubo diferencias en la fase de seguimiento postrasplante entre los dos grupos: el gasto promedio mensual tras el trasplante durante el primer y segundo año resultó de 49 412 con intervalo de confianza entre 41 673 y 58 135 para el grupo sin MPEV y 48 587 con intervalo de confianza entre 39 838 y 58 889 para el grupo en el que se empleó MPEV.

Estudios en marcha

No se han identificado nuevos estudios clínicos aleatorizados en marcha. Al igual que sucede con la evidencia reciente identificada para este informe, sólo hay en marcha estudios observacionales encaminados a determinar el impacto real de la aplicación de la MPEV para pulmones en contextos clínicos reales: los estudios en marcha registrados en la plataforma ClinicalTrials.gov son NCT02235610 y NCT05101460.

Discusión

Las máquinas de perfusión *ex vivo* para pulmón se presentan como una de las vías para lograr aumentar la disponibilidad de pulmones para trasplante recurriendo a órganos procedentes de donantes en asistolia y con criterios expandidos. En 2022 Maesa *et al.* (32) realizaron para la AETSA un informe de evaluación de las MP para órgano sólido concluyendo que las MP para pulmones procedentes de donantes con criterios expandidos o de muerte circulatoria igualan en seguridad y efectividad a la PEH empleada para injertos procedentes de donantes por muerte encefálica. Este trabajo se plantea como una actualización de Maesa *et al.* (32) para el trasplante de pulmones.

En este informe se han incluido un total de 6 estudios observacionales (24-29) publicados entre 2021 y 2024 y que analizan la utilización de MPEV para pulmones en el sistema de trasplante en Francia, Canadá, Dinamarca y Estados Unidos. Los seis estudios son retrospectivos y recuperan los datos para el análisis de las bases de datos de cada sistema con el objetivo, entre otros, de evaluar el impacto que ha tenido la incorporación de esta tecnología para trasplante pulmonar en la efectividad y la seguridad.

Limitaciones y validez de los resultados

La evidencia sobre las MPEV para pulmones publicada en los últimos años (2021 – 2024) se resume en el análisis de los cambios que ha traído la incorporación de esta tecnología en la práctica clínica. No se han identificado ensayos clínicos ni estudios pragmáticos en los que se determine la eficacia o la efectividad de las MPEV. Tampoco se han localizado estudios controlados ni aleatorizados que comparen el efecto o la seguridad de los trasplantes de pulmón realizados con apoyo de MPEV y aquellos que utilizan exclusivamente PEH.

Todos los trabajos incluidos en este informe presentan un riesgo de sesgo global alto. Parte del problema se encuentra en el diseño retrospectivo de todos los estudios, pero no es la única limitación. Por lo general, no se especifica qué dispositivo de MPEV de las varias opciones (Tabla 5) disponibles se ha empleado. En varios de los estudios se menciona que se sigue el protocolo de Toronto (25,27,28), en otro el de Lund (26), pero también hay casos en los que no se especifica el protocolo (29).

El diseño observacional de los trabajos incluidos hace que la determinación de la efectividad y seguridad de las MPEV incluya una importante componente de confusión. Como ya se ha mencionado, ninguno de los estudios es controlado ni aleatorizado y, como consecuencia, no existe

una equivalencia en las características de los injertos que son tratados con MPEV y los que sólo son sometidos a PEH. Siguiendo los protocolos de trasplante en los lugares donde se realiza el análisis retrospectivo, la MPEV se emplea en casos en los que el pulmón no tiene las características mínimas para ser trasplantados. Por lo tanto surgen importantes diferencias entre los dos grupos, presentando los pulmones tratados con MPEV: tabaquismo más frecuente o ratio P/F peor (24,25), mayor proporción de DA (25,27-28), mayor proporción de órganos con criterios expandidos (29) o peores condiciones de oxigenación (26) (Tabla 5).

Los resultados de efectividad obtenidos no comparan MPEV frente a PEH, sino MPEV con pulmones en peores condiciones frente a PEH con pulmones en mejores condiciones. La efectividad, así determinada en los estudios incluidos (25-28), establece que no hay diferencias entre los pulmones tratados con MPEV y aquellos que no fueron reacondicionados en términos de DPI Grado 3, que implica un ratio P/F menos a 200 y presencia de edema pulmonar a las 72 horas del trasplante. A su vez, en el seguimiento de los pacientes trasplantados no se han identificado diferencias significativas en la supervivencia entre aquellos pulmones que habían sido tratados con MPEV y los que pertenecían al grupo de PEH, tanto a corto, como a medio y largo plazo (24-29) (Tabla 8).

Es importante señalar otro aspecto con respecto a la heterogeneidad de los estudios incluidos. La diversidad de sistemas sanitarios y protocolos involucrados en los trabajos analizados puede suponer un problema en cuanto a la representatividad de estos resultados para el sistema de salud y la población españoles. Pero a su vez, es una fortaleza al considerar la repetitividad de los resultados obtenidos, incluso con poblaciones y sistemas sanitarios distintos.

Teniendo en cuenta las limitaciones señaladas y en la línea de los hallazgos previos (32), no se ha publicado nueva evidencia que indique que el uso de MPEV para el trasplante de pulmón sea más efectivo ni más seguro que la PEH en términos de disfunción primaria del injerto y supervivencia del paciente. La evidencia analizada indica que el uso de MPEV aumenta la disponibilidad de injertos de pulmón al poder utilizarse en mayor proporción los pulmones provenientes de DA o con criterios expandidos, sin que esta procedencia incida en un empeoramiento de la disfunción primaria del injerto o una peor supervivencia. Serían necesarios estudios prospectivos controlados y/o aleatorizados para poder extraer una conclusión definitiva sobre la eficacia y la seguridad de esta tecnología.

Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba.

Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el informe, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

Lagunas del conocimiento

Existen aún importantes carencias en el conocimiento de la tecnología y necesidades de investigación derivadas de estas limitaciones. Fundamentalmente, sería importante diseñar estudios prospectivos y aleatorizados para poder comparar en igualdad de condiciones las MPEV con el protocolo habitual basado en PEH.

Conclusiones

Con respecto a la PEH, la utilización de MPEV permite disponer de pulmones para trasplante con peores características funcionales o procedentes de donantes en asistolia sin aumentar el riesgo de disfunción primaria del injerto ni empeorar la supervivencia.

Debido a las limitaciones metodológicas y de diseño de los estudios incluidos no se puede concluir que la utilización de MPEV mejore o empeore la efectividad ni la seguridad de los trasplantes de pulmones con respecto a la PEH.

Referencias

1. Global Observatory on Donation and Transplantation. WHO-ONT [Internet]. [s.d.]: GODT; 2016 [cited 2024 nov]. URL: <http://www.transplant-observatory.org/>
2. Organización Nacional de Trasplantes. Plan de acción para la mejora de la donación y el trasplante de órganos. Plan Donación Cuarenta [Internet]. Madrid: ONT; 2008 [cited 2024 nov]. URL: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/PLAN-DONACION-CUARENTA-Abril-2008.pdf>
3. Torras Ambros J, Sánchez Fructuoso A, Cruzado Garrit JM. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado. *Nefrología*. 2021;6(1):683-697.
4. Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):120-9. 2018;23(1):120-29. DOI: <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000480>
5. Tieken C, Marks S. Chapter 9 The Donor. In: Eurotransplant Foundation editor. *Eurotransplant Manual version 50*. Leiden: Eurotransplant Foundation; 2017. p. 1-37. URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/11/H9-The-Donor-08-11-2022.pdf>
6. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. *Boleín Oficial del Estado*, nº 313, (29-12-2012).
7. Chen-Yoshikawa TF. Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation. *Cells*. 2021;10(6):1333. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061333>
8. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante España 2023 [Internet]. [Madrid]: ONT; [s.d.] [cited nov 2024]. URL: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-ESPANA-2023.pdf>
9. Taylor MJ, Baicu SC. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective. *Cryobiology*. 2010;60(3 Suppl):S20-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.006>
10. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int*. 2015;28(6):643-56. DOI: <https://doi.org/10.1111/tri.12317>
11. Makdisi G, Makdisi T, Jarmi T, Caldeira CC. Ex vivo lung perfusion review of a revolutionary technology. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):343. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.17>

12. Moreno Garijo J, Roscoe A. Ex-vivo lung perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(1):50-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000804>
13. Watanabe T, Cypel M, Keshavjee S. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis.* 2021;13(11):6602-17. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-2021-23>
14. Bowcutt M, Rosenkoetter MM, Chernecky CC, Wall J, Wynn D, Serrano C. Implementation of an intravenous medication infusion pump system: implications for nursing. *J Nurs Manag.* 2008;16(2):188-97. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2007.00809.x>
15. Rodríguez-Martínez D, Cabello Benavente R, Pedemonte G, Subirá Ríos D, del Cañizo López JF, Lledó García E. Technical aspects of isolated organ perfusion devices. *Actas Urol Esp.* 2008;32(1):59-66. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(08\)73796-3](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(08)73796-3)
16. Gu YJ, Oeveren W van, Mungroop HE, Epema AH, Hamer IJ den, Keizer JJ, et al. Clinical Effectiveness of Centrifugal Pump to Produce Pulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Artif Organs.* 2011;35(2):E18-26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2010.01152>
17. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother.* 2011;38(2):125-42. DOI: <https://doi.org/10.1159/000327033>
18. Ta HQ, Teman NR, Kron IL, Roeser ME, Laubach VE. Steen solution protects pulmonary microvascular endothelial cells and preserves endothelial barrier after lipopolysaccharide-induced injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):e5-e20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.04.005>
19. Lightle W, Daoud D, Loor G. Breathing lung transplantation with the Organ Care System (OCS) Lung: lessons learned and future implications. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 14):S1755-60. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.32>
20. Ahmad K, Pluhacek JL, Brown AW. Ex Vivo Lung Perfusion: A Review of Current and Future Application in Lung Transplantation. *Pulm Ther.* 2022;8(2):149-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41030-022-00185-w>
21. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

22. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1454-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.11.049>
23. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
24. Abdoul N, Legeai C, Cantrelle C, Mercier O, Olland A, Mordant P, et al. Impact of ex vivo lung perfusion on brain-dead donor lung utilization: The French experience. *Am J Transplant.* 2022 May;22(5):1409-17. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16953>
25. Dunne B, Pozniak J, Campo-Canaveral de la Cruz JL, Lemaitre P, Ma J, Pierre AF, et al. Ex vivo lung evaluation of single donor lungs when the contralateral lung is rejected increases safe use. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Feb;165(2):526-31.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.03.012>
26. Graeser K, Blanche PF, Zemtsovski M. Transplantation of initially rejected donor lungs using ex vivo lung perfusion: A 5-year experience. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023;67(9):1210-18. DOI: <https://doi.org/10.1111/aas.14296>
27. Noda K, Chan EG, Furukawa M, Ryan JP, Clifford S, Luketich JD, et al; UPMC EVLP Group. Single-center experience of ex vivo lung perfusion and subsequent lung transplantation. *Clin Transplant.* 2023;37(2):e14901. DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.14901>
28. Peel JK, Pullenayegum EM, Naimark D, Aversa M, Liu M, Del Sorbo L, et al. Evaluating the Impact of Ex Vivo Lung Perfusion on Organ Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2023;278(2):288-96. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005887>
29. Xia Y, Kim ST, Dacey M, Sayah D, Biniwale R, Ardehali A. Characteristics and outcomes of lung transplants performed with ex-situ lung perfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2024;43(2):217-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.08.017>
30. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(12):1319-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.09.003>

31. Peel JK, Keshavjee S, Naimark D, Liu M, Del Sorbo L, Cypel M, et al. Determining the impact of ex-vivo lung perfusion on hospital costs for lung transplantation: A retrospective cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2023 Mar;42(3):356-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.016>
32. Maesa-Márquez JM, Molina-Linde JM, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Seguridad y eficacia de las máquinas de perfusión en el trasplante de órgano sólido. Actualización. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022. DOI: <http://doi.org/10.52766/SHAK4247>

Anexos

Anexo1. Estrategias de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to March 10, 2020>

Lanzamiento: 19 de agosto de 2024

Search Strategy:

1. organ transplantation/ or exp lung transplantation/ (35614)
2. ((organ* or Lung* or pulmonar*) adj3 (transplant* or graft* or allograft* or allotransplant* or donor* or donat* or preserv\$ or replace\$)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. Organ Preservation/
5. Organ Preservation Solutions/
6. (organ adj2 (preservation or conservation or storage)).ti,ab.
7. exp Perfusion/
8. ((machine? or device? or system? or method? or pump?) adj3 (perfusion? or stor* or care or preservat* or transport*)).tw.
9. ((Subnormotherm* or normotherm* or subhypotherm* or oxygen*) adj4 perfus* adj4 (machine? or device? or preserv* or system? or method? or pump? or mechanical or continuous)).tw.
10. (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp*) adj4 perfus* adj4 (machine? or device? or preserv* or system? or method? or pump?)).tw.
11. (HMP or NMP or NEVP).ti,ab.
12. (organox or lifeport or "organ care system").tw.
13. ('waves system' or "Oxygenated Airdrive").tw.
14. (Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System").ti,ab.
15. (paragonix or sherpapak or transmedics or 'Organ Care System').ti,ab.

16. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17. 3 and 16
18. ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
19. 17 not 18
20. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.
21. 19 and 20
22. animals/ not (animals/ and humans/)
23. 21 not 22
24. limit 23 to yr = "2021 -Current"
25. Randomized Controlled Trials as Topic/
26. Randomized controlled trial/
27. Random Allocation/
28. Double Blind Method/
29. Single Blind Method/
30. Clinical trial/
31. Clinical trial, phase i.pt.
32. Clinical trial, phase ii.pt.
33. Clinical trial, phase iii.pt.
34. Clinical trial, phase iv.pt.
35. Controlled clinical trial.pt.
36. Randomized controlled trial.pt.
37. Multicenter study.pt.
38. Multicenter study.pt.
39. Clinical trial.pt.
40. (clinical adj trial\$).tw.

41. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
42. placebos/
43. placebo\$.tw.
44. Randomly allocated.tw.
45. (allocated adj2 random\$).tw.
46. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45
47. 19 and 46
48. animals/ not (animals/ and humans/)
49. 47 not 48
50. limit 49 to yr = "2021 -Current"
51. Epidemiologic studies/
52. exp case control studies/
53. exp cohort studies/
54. Case control.tw.
55. (cohort adj (study or studies)).tw.
56. Cohort analy\$.tw.
57. (Follow up adj (study or studies)).tw.
58. (observational adj (study or studies)).tw.
59. Longitudinal.tw.
60. Retrospective.tw.
61. Cross sectional.tw.
62. Cross-sectional studies/
63. 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62
64. 19 and 63
65. animals/ not (animals/ and humans/)
66. 64 not 65
67. limit 66 to yr = "2021 -Current"
68. 24 or 50 or 67

EMBASE

Fecha de búsqueda: 19 de agosto de 2024

- #1. 'organ transplantation'/de OR 'lung transplantation'/exp
- #2. (('organ' OR lung* OR pulmonar*) NEAR/3 (transplant* OR graft* OR allograft* OR allotransplant* OR donor* OR donat* OR preserv* OR replace*)):ti,ab
- #3. #1 OR #2
- #4. 'organpreservation'/de
- #5. 'preservationsolution'/de
- #6. (organ NEAR/2 (preservation OR conservation OR storage)):ti,ab
- #7. 'perfusion'/exp
- #8. ((machine? OR device? OR system? OR method? OR pump?) NEAR/3 (perfusion? OR stor* OR care OR preservat* OR transport*)):ti,ab
- #9. ((subnormotherm* OR normotherm* OR hypotherm* OR subhypotherm* OR oxygen*) NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? OR device? OR preserv* OR system? OR method? OR pump? OR pulsatil? OR mechanical OR continuous)):ti,ab
- #10. (('ex vivo' OR 'ex vivo' OR 'ex situ' OR 'ex situ' OR extracorp*) NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? OR device? OR preserv* OR system? OR method? OR pump? OR pulsatil? OR mechanical OR continuous)):ti,ab
- #11. hmp:ti,ab OR nmp:ti,ab OR nevp:ti,ab
- #12. 'organ care system':ti,ab
- #13. 'waves system':ti,ab OR 'oxygenated airdrive':ti,ab
- #14. vivoline:ti,ab OR transmedics:ti,ab OR vitrolife:ti,ab OR 'portable organcaresystem':ti,ab OR 'ocslung':ti,ab OR 'lungassist':ti,ab OR 'organassist':ti,ab OR 'xpsex-vivoperfusionsystem':ti,ab OR 'xvivoperfusionsystem':ti,ab
- #15. paragonix:ti,ab OR sherpapak:ti,ab OR transmedics:ti,ab OR 'organ care system':ti,ab
- #16. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #17. #3 AND #16
- #18. 'conferenceabstract'/it OR 'conferencepaper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstractreport'/exp

- #19. #17 NOT #18
- #20. ('meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'sciencecitationindex':ab OR bids:ab OR 'referencelists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevantjournals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selectioncriteria':ab) AND review:pt)) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- #21. #19 AND #20
- #22. #21 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2021-2024]/py
- #23. 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR "randomi?ed controlled trial\$":ti,ab OR rct:ti,ab OR ((random\$ NEAR/2 allocat\$):ti,ab) OR "single blind\$":ti,ab OR "double blind\$":ti,ab OR (((treble OR triple) NEAR/1 blind\$):ti,ab) OR placebo\$:ti,ab
- #24. #19 AND #23
- #25. #24 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2021-2024]/py
- #26. 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/de
- #27. 'prospective study'/de
- #28. 'randomized controlled trial (topic)'/de
- #29. #27 NOT #28
- #30. 'cohort analysis'/de
- #31. (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #32. ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #33. ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #34. (observational NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #35. (epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab

- #36. ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab
- #37. #26 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36
- #38. #19 AND #37
- #39. #38 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
AND [2021-2024]/py
- #40. #22 OR #25 OR #39

Web of Science

Fecha de búsqueda: 19 de agosto de 2024

- #1. TI = ("organ transplantation" or "lung transplantation") OR
AB = ("organ transplantation" or "lung transplantation")
- #2. TI = ((organ? OR lung?) AND (tranplant* OR donor? OR donat*
OR graft* OR replace*) OR AB = ((organ? OR lung?) AND
(tranplant* OR donor? OR donat* OR graft* OR replace*)
- #3. #2 OR #1
- #4. TI = (organ NEAR/2 preservation or conservation or storage) OR
AB = (organ NEAR/2 preservation or conservation or storage)
- #5. TI = ((machine? or device? or system? or method? or pump?)
NEAR/3 (perfusion? or stor* or care or preservat* or transport*)
OR AB = ((machine? or device? or system? or method? or pump?)
NEAR/3 (perfusion? or stor* or care or preservat* or transport*)
- #6. TI = ((Subnormotherm* or normotherm* or subhypotherm* or
oxygen*) NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? or device? or preserv*
or system? or method? or pump? or mechanical or continuous)) OR
AB = ((Subnormotherm* or normotherm* or subhypotherm* or
oxygen*) NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? or device? or preserv*
or system? or method? or pump? or mechanical or continuous))
- #7. TI = (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp*)
NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? or device? or preserv* or
system? or method? or pump? or mechanical or continuous)) OR
AB = (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp*)
NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? or device? or preserv* or
system? or method? or pump? or mechanical or continuous))

- #8. TI = ("organ care system" OR 'waves system' or "Oxygenated Airdrive" OR Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System" OR paragonix or sherpapak or transmedics or 'Organ Care System') OR AB = ("organ care system" OR 'waves system' or "Oxygenated Airdrive" OR Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System" OR paragonix or sherpapak or transmedics or 'Organ Care System')
- #9. #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
- #10.#9 AND #3
- #11.TI = (systematic review) OR AB = (systematic review)
- #12.#11 AND #10
- #13.#11 AND #10 and 2021 or 2022 or 2023 or 2024 (Publication Years)
- #14. TI = (random* or blind* or allocat* or assign* or trial* or placebo* or crossover* or cross-over*) OR AB = (random* or blind* or allocat* or assign* or trial* or placebo* or crossover* or cross-over*)
- #15.#14 AND #10
- #16.#14 AND #10 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 (Publication Years)
- #17.TI = ("Epidemiologic studies" OR "case control studies" OR cohort studies OR "Case control" OR (cohort NEAR/1 (study or studies)) OR "Cohort analy*" OR (Follow up NEAR (study or studies)) OR (observational NEAR (study or studies)) OR Longitudinal OR Retrospective OR "Cross sectional" OR "Cross-sectional studies") OR AB = ("Epidemiologic studies" OR "case control studies" OR cohort studies OR "Case control" OR (cohort NEAR/1 (study or studies)) OR "Cohort analy*" OR (Follow up NEAR (study or studies)) OR (observational NEAR (study or studies)) OR Longitudinal OR Retrospective OR "Cross sectional" OR "Cross-sectional studies")
- #18.#17 AND #10
- #19.#17 AND #10 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 (Publication Years)
- #20.#19 OR #16 OR #13

Cochrane library

Fecha de búsqueda: 19 de agosto de 2024

- #1. [mh "organ transplantation"] or [mh "lung transplantation"]
- #2. ((organ? or Lung* or pulmonar*) NEAR/3 (transplant* or graft* or allograft* or allotransplant* or donor* or donat* or preserv* or replace*)):ti,ab
- #3. #1 OR #2
- #4. [mh "Organ Preservation"] OR [mh "Organ Preservation Solutions"]
- #5. (organ NEAR/2 (preservation or conservation or storage)):ti,ab
- #6. [mh Perfusion]
- #7. ((machine? or device? or system? or method? or pump?) NEAR/3 (perfusion? or stor* or care or preservat* or transport*)):ti,ab
- #8. ((Subnormotherm* or normotherm* or subhypotherm* or oxygen*) NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? or device? or preserv* or system? or method? or pump? or mechanical or continuous)):ti,ab
- #9. (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp*) NEAR/4 perfus* NEAR/4 (machine? or device? or preserv* or system? or method? or pump?)):ti,ab
- #10. (HMP or NMP or NEVP):ti,ab
- #11. ("organ care system"):ti,ab
- #12. ('waves system' or "Oxygenated Airdrive"):ti,ab
- #13. (Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System"):ti,ab
- #14. (paragonix or sherpapak or transmedics or 'Organ Care System'):ti,ab
- #15. #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16. #3 AND #15 with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Aug 2024

Center for Reviews and Dissemination

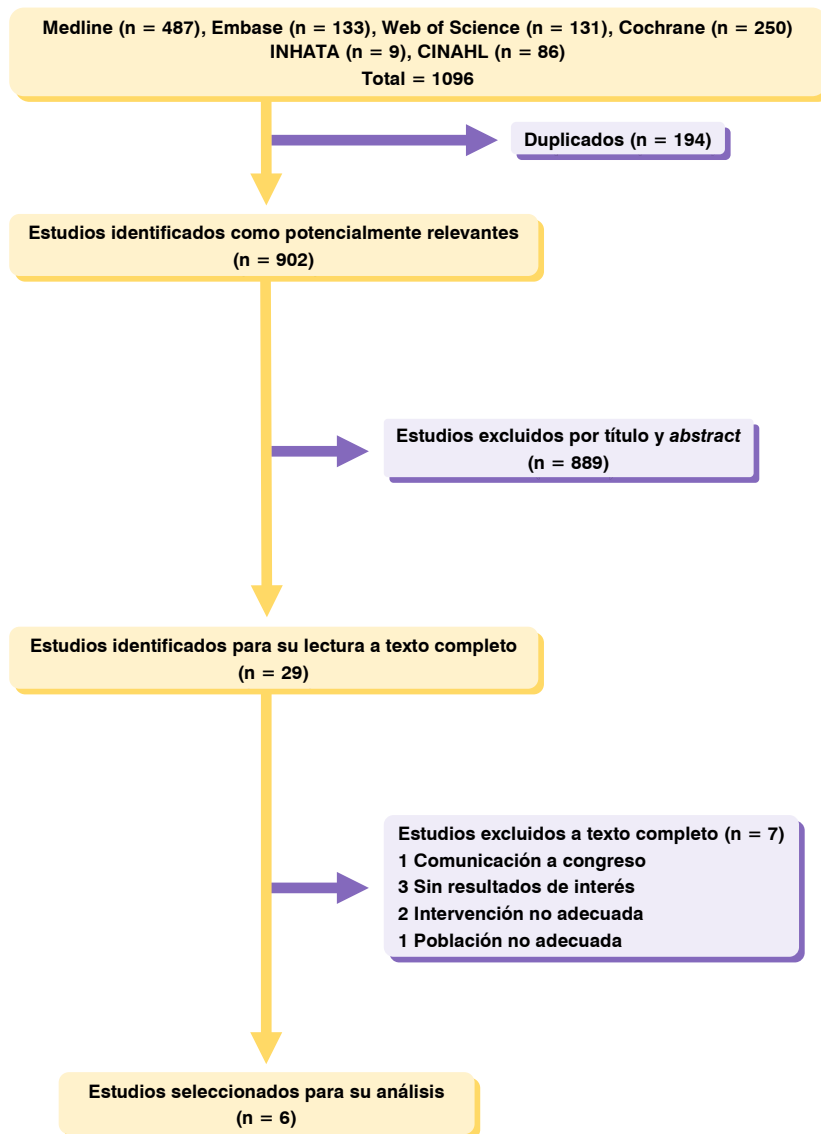
Fecha de búsqueda: 19 de agosto de 2024

1. (MH "Organ Transplantation") OR (MH "Lung Transplantation+")
2. TI (((organ* or Lung* or pulmonar*) N3 (transplant* or graft* or allograft* or allotransplant* or donor* or donat* or preserv* or replace*))) OR AB (((organ* or Lung* or pulmonar*) N3 (transplant* or graft* or allograft* or allotransplant* or donor* or donat* or preserv* or replace*)))
3. S1 OR S2
4. (MH "Organ Preservation")
5. "Organ Preservation Solutions/"
6. TI ((organ N2 (preservation or conservation or storage))) OR AB ((organ N2 (preservation or conservation or storage)))
7. (MH "Perfusion+")
8. TI (((machine# or device# or system# or method# or pump#) N3 (perfusion# or stor* or care or preservat* or transport*))) OR AB (((machine# or device# or system# or method# or pump#) N3 (perfusion# or stor* or care or preservat* or transport*)))
9. TI (((Subnormotherm* or normotherm* or subhypotherm* or oxygen*) N4 perfus* N4 (machine# or device# or preserv* or system# or method# or pump# or mechanical or continuous))) OR AB (((Subnormotherm* or normotherm* or subhypotherm* or oxygen*) N4 perfus* N4 (machine# or device# or preserv* or system# or method# or pump# or mechanical or continuous)))
10. TI ((("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp*) N4 perfus* N4 (machine# or device# or preserv* or system# or method# or pump#))) OR AB (("ex vivo" or ex-vivo or "ex situ" or ex-situ or extracorp*) N4 perfus* N4 (machine# or device# or preserv* or system# or method# or pump#)))
11. TI ((HMP or NMP or NEVP)) OR AB ((HMP or NMP or NEVP))
12. TI "organ care system" OR AB "organ care system"
13. TI (('waves system' or "Oxygenated Airdrive")) OR AB (('waves system' or "Oxygenated Airdrive"))

14. TI ((Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System")) OR AB ((Vivoline or TransMedics or Vitrolife or 'Portable Organ Care System' or "OCS lung" or "lung assist" or "organ assist" or "xps ex-vivo perfusion system" or "XVIVO Perfusion System"))
15. TI ((paragonix or sherpapak or transmedics or 'Organ Care System')) OR AB ((paragonix or sherpapak or transmedics or 'Organ Care System'))
16. S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15
17. S3 AND S16
18. (TI (systematic* N3 review*)) or (AB (systematic* N3 review*)) or (TI (systematic* N3 bibliographic*)) or (AB (systematic* N3 bibliographic*)) or (TI (systematic* N3 literature)) or (AB (systematic* N3 literature)) or (TI (comprehensive* N3 literature)) or (AB (comprehensive* N3 literature)) or (TI (comprehensive* N3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* N3 bibliographic*)) or (TI (integrative N3 review)) or (AB (integrative N3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information N2 synthesis)) or (TI (data N2 synthesis)) or (AB (information N2 synthesis)) or (AB (data N2 synthesis)) or (TI (data N2 extract*)) or (AB (data N2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (MH "Systematic Review") or (MH "Meta Analysis") or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*))
19. S17 AND S18
20. (MH "Clinical Trials+") OR PT Clinical trial OR TX clinic* n1 trial* OR TX (singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*)) OR TX randomi* control* trial* OR (MH "Random Assignment" OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat* random*

21. S17 AND S20
22. (MH "Prospective Studies") OR (MH "Case Control Studies+") OR (MH "Correlational Studies") OR (MH "Nonconcurrent Prospective Studies") OR (MH "Cross Sectional Studies") OR TX (cohort N1 (study or studies)) OR TX (observational N1 (study or studies))
23. S17 AND S22
24. S19 OR S21 OR S23 Limiters - Publication Date: 20210101-20240831; Exclude MEDLINE

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

| Tabla 9. Estudios excluidos a texto completo y motivos de exclusión |
|--|
| No incluye la intervención |
| Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La transplantation d'organes solides-Volet 1. Portrait de la transplantation cardiaque et pulmonaire au Québec. État des pratiques rédigé par Faiza Boughrassa, Caroline Collette, Brigitte Côté, Jean-Marc Daigle, Marilyn Fortin, Sylvie Lamy et Éric Shink. Québec, Qc : INESSS; 2022. |
| Okahara S, Levvey B, McDonald M, D'Costa R, Opdam H, Pilcher DV, et al. Common Criteria for Ex Vivo Lung Perfusion Have No Significant Impact on Posttransplant Outcomes. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2021;111(4):1156-63. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.081 |
| Abstract de congreso |
| Loor G, Warnecke G, Villavicencio MA, Smith MA, Kukreja J, Ardehali A, et al. Long-Term Results of the OCS Lung Expand International Trial Using Organ Care System Lung Perfusion System (OCS) in Extended-Criteria Donor (ECD) and Donation After Circulatory Death (DCD) Donor Lungs. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2022;41(4):S43. |
| No presenta los resultados de interés |
| Okamoto T, Ayyat KS, Sakanoue I, Niikawa H, Said SA, Ahmad U, et al. Clinical significance of donor lung weight at procurement and during ex vivo lung perfusion. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2022;41(6):818-28. https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.011 |
| Chen Q, Malas J, Krishnan A, Thomas J, Megna D, Egorova N, et al. Limited cumulative experience with ex vivo lung perfusion is associated with inferior outcomes after lung transplantation. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2024;167(1):371-9.e8. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.04.009 |
| Gouchoe DA, Cui EY, Satija D, Henn MC, Choi K, Rosenheck JP, et al. Ex Vivo Lung Perfusion and Primary Graft Dysfunction Following Lung Transplantation: A Contemporary United Network for Organ Sharing Database Analysis. <i>J Clin Med.</i> 2024;13(15):4440. https://doi.org/10.3390/jcm13154440 |
| Población ya incluida en otro estudio |
| Peel JK, Keshavjee S, Naimark D, Liu M, Del Sorbo L, Cypel M, et al. Determining the impact of ex-vivo lung perfusion on hospital costs for lung transplantation: A retrospective cohort study. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2023;42(3):356-67. https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.016 |

Anexo 4. Análisis de calidad de los estudios incluidos

| Estudios | | Abdoul <i>et al.</i> (24) | Dunne <i>et al.</i> (25) | | |
|-------------------------------|---|--|--------------------------|---|----------|
| Dominios | | | Riesgo | Riesgo | |
| Previo a la intervención | Sesgo de confusión | Los pulmones tratados con MPEV fueron aquellos en los que el equipo de trasplante así lo decidió, debido a haber sido rechazados previamente o a su peor condición | ALTO | El grupo de pulmones PEH fue anterior a la implantación de MPEV (2000 al 2008); el grupo de MPEV incluye pulmones posteriores a 2008, pero sólo aquellos en peores condiciones y con un porcentaje muy superior de DA | ALTO |
| | Sesgo de selección de pacientes | Fue un estudio retrospectivo en el que hay un desequilibrio en el tamaño muestral, con muy pocos pulmones en el grupo MPEV | ALTO | Tamaño muestral reducido (solo se incluyen pulmones cuyo contralateral fue rechazado) | ALTO |
| Durante la intervención | Sesgo en la clasificación de las intervenciones | Se realiza un estudio retrospectivo de la base de datos de trasplantes sin cálculo de tamaño muestral ni equilibrio en los grupos Se emplean dos equipos de MPEV diferentes | ALTO | Estudio retrospectivo que recupera datos de un periodo de 17 años. Existe riesgo importante de que los protocolos en la intervención y comparador cambian a lo largo del periodo evaluado. | MODERADO |
| Posterior a la intervención | Sesgo de desviación de las intervenciones planeadas | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| | Sesgo de datos perdidos | Hay 222 pulmones que no se incluyeron en el grupo MPEV por falta de información | ALTO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| | Sesgo de medición de resultados | Se registran datos de supervivencia, sin cegamiento, pero sin que se aprecien errores sistemáticos ni riesgo de sesgo | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| | Sesgo de selección de resultados | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| RIESGO GLOBAL DE SESGO | | ALTO | ALTO | | |

| Estudios | | Graeser et al. (26) | | Noda et al. (27) | |
|-------------------------------|---|---|----------|--|----------|
| Dominios | | | Riesgo | | Riesgo |
| Previo a la intervención | Sesgo de confusión | Los pulmones tratados con MPEV fueron aquellos en los que el estado de oxigenación no cumplía los criterios de inclusión | ALTO | Los pulmones tratados con MPEV fueron aquellos que procedían de DA, mayor distancia o criterios expandidos | ALTO |
| | Sesgo de selección de pacientes | Fue un estudio retrospectivo en el que hay un cierto desequilibrio en el tamaño muestral, con menos pulmones en el grupo MPEV | MODERADO | Estudio retrospectivo de casos y controles | ALTO |
| Durante la intervención | Sesgo en la clasificación de las intervenciones | Se informa del protocolo de MPEV que se sigue, pero no del equipo empleado ni del protocolo seguido en caso de no usar MPEV | ALTO | Se emplean dos equipos y/o protocolos diferentes para realizar MPEV. No se explicita el protocolo de PEH | MODERADO |
| Posterior a la intervención | Sesgo de desviación de las intervenciones planeadas | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| | Sesgo de datos perdidos | Hay 222 pulmones que no se incluyeron en el grupo MEPV por falta de información | BAJO | Estudio de casos y controles en el que se estableció una relación 2 a 1 entre controles y casos | MODERADO |
| | Sesgo de medición de resultados | Se registran datos de DPI y supervivencia, sin cegamiento, pero sin que se aprecien errores sistemáticos ni riesgo de sesgo | BAJO | Los resultados de supervivencia no presentan resultados numéricos, tan solo una gráfica y el valor p | MODERADO |
| | Sesgo de selección de resultados | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| RIESGO GLOBAL DE SESGO | | ALTO | | ALTO | |

| Estudios | | Peel et al. (28) | | Xia et al. (29) | |
|-------------------------------|---|---|--------|---|----------|
| Dominios | | | Riesgo | | Riesgo |
| Previo a la intervención | Sesgo de confusión | Los pulmones tratados con MPEV fueron aquellos con peores condiciones | ALTO | Los pulmones tratados con MPEV tuvieron peores condiciones (mayor proporción de criterios expandidos) | ALTO |
| | Sesgo de selección de pacientes | Fue un estudio retrospectivo. No se caracteriza la población donante | ALTO | Estudio retrospectivo | ALTO |
| Durante la intervención | Sesgo en la clasificación de las intervenciones | Se informa del protocolo de MPEV que se sigue, pero no del equipo empleado ni del protocolo seguido en caso de no usar MPEV | ALTO | No se informa sobre el protocolo o dispositivo de MPEV empleado | ALTO |
| Posterior a la intervención | Sesgo de desviación de las intervenciones planeadas | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| | Sesgo de datos perdidos | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | Estudio retrospectivo | MODERADO |
| | Sesgo de medición de resultados | Se registran datos de DPI y supervivencia, sin cegamiento, pero sin que se aprecien errores sistemáticos ni riesgo de sesgo | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| | Sesgo de selección de resultados | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO | No se han detectado riesgos de sesgo en este dominio | BAJO |
| RIESGO GLOBAL DE SESGO | | ALTO | | ALTO | |

